

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/20	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/29993 (43) Date de publication internationale: 3 octobre 1996 (03.10.96)
---	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00470
(22) Date de dépôt international: 28 mars 1996 (28.03.96)
(30) Données relatives à la priorité:
95/03711 29 mars 1995 (29.03.95) FR
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): MC2 [FR/FR];
105, rue des Moines, F-75017 Paris (FR).
(72) Inventeur; et
(75) Inventeur/Déposant (US seulement): HESNARD, Xavier
[FR/FR]; 54, rue Victor-Basch, F-94320 Thiais (FR).
(74) Mandataire: BOUJU DERAMBURE BUGNION; 52, rue de
Monceau, F-75008 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

*Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.*

(54) Title: SOLID DELIVERY FORM FOR ORAL USE

(54) Titre: FORME D'ADMINISTRATION SOLIDE A USAGE ORAL

(57) Abstract

A solid delivery form for placing in the oral cavity to form a controlled-viscosity solution or dispersion having a somewhat syrupy or gel-like consistency. Said delivery form includes, in addition to at least one active principle, an active principle vector that is neutral and stable under standard physiological temperature and pH conditions, and a compound or mixture of compounds which, when contacted with the oral cavity, can form microbubbles for keeping the active principle solubilised or dispersed in said solution or dispersion. Said active principle vector has a colloid structure and lubricates the gut walls while uniformly lining the mucosa and particularly the intestinal villi.

(57) Abrégé

Forme d'administration solide, destinée à former après son introduction dans la cavité buccale une solution ou dispersion à viscosité contrôlée dont la consistance peut rappeler celle d'un sirop ou d'un gel. Cette forme d'administration comprend, outre au moins un principe actif, un vecteur de principe neutre et stable dans des conditions standard de pH et de températures physiologiques et un composé ou un mélange de composés apte à former, au contact de la cavité buccale, des microbulles ayant pour fonction de maintenir solubilisé ou dispersé le principe actif dans ladite solution ou dispersion, ledit vecteur de principe actif présentant une structure de colloïde et ayant pour fonction de lubrifier les parois du transfert intestinal tout en tapissant de façon homogène les muqueuses, et notamment les villosités intestinales.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

FORME D'ADMINISTRATION SOLIDE A USAGE ORAL

L'invention concerne une forme d'administration solide à usage oral.

5

Depuis de nombreuses années, la pharmacie galénique n'a jamais cessé d'évoluer vers des formes pharmaceutiques de plus en plus spécifiques et variées.

10

Ainsi, si l'on examine les formes pharmaceutiques destinées à une administration orale qui est la plus couramment utilisée de nos jours, on recense les formes dites sèches représentées par les comprimés nus et enrobés, les poudres, les lyocs, et les formes dites liquides représentées par les solutés, les suspensions, les sirops, les sprays, etc...

15

De cette description non exhaustive, il ressort une constatation rapide : toutes ces formes orales nécessitent un vecteur aidant la déglutition : l'eau.

20

Or, cette dernière devient une contrainte lorsque sa qualité est douteuse ou ses caractéristiques physico-chimiques incompatibles avec la nature ou la cinétique des principes actifs.

25

C'est ainsi que de nombreux principes actifs ne peuvent pas être conditionnés sous forme liquide car leur stabilité en milieu aqueux est des plus précaires ou leur solubilité ou dispersion impossible. De plus, ces formes liquides ont souvent des coûts de conditionnement lourds et des contraintes d'utilisation imposant un environnement calme (suintement, fuite, débordement, ...).

30

Les formes sèches sont plus facilement ambulatoires, mais elles dépendent toutes d'une déglutition simultanée d'eau. Or, qu'il s'agisse des comprimés et même des formes effervescentes, le volume hydrique d'accompagnement n'est jamais constant. Il n'existe en effet aucun standard international, ni même national du volume d'un verre d'eau...

Cependant, l'étude pharmacocinétique d'un très grand nombre de substances actives a démontré que l'effet de ces dernières était d'autant plus rapide qu'elles arrivaient rapidement sur leur site d'absorption avec un temps de contact suffisamment long. En fait, le site d'absorption majeur de la plupart des principes actifs se situe sur les muqueuses du segment gastro-intestinal des voies digestives. On comprend alors aisément l'importance des variations physiologiques d'un individu à l'autre sur la capacité de fixation d'une substance médicamenteuse sur la muqueuse : repas, hydratation, activité, pathologie locale, ...

Ainsi, un comprimé devra subir en premier lieu son délitement, sa désagrégation, sa dissolution, puis la dispersion ou la solubilisation du principe actif, avant que ce dernier n'atteigne son site d'absorption. Dans ce cas, irrémédiablement une fraction du principe actif ne se fixera pas et sera éliminée dans le transit intestinal.

Un soluté buvable, un sirop ou une suspension ont un avantage indéniable : le principe actif est dispersé ou solubilisé immédiatement et de façon homogène. Il peut donc se fixer beaucoup plus rapidement sur la muqueuse gastro-intestinale. Néanmoins, l'effet thérapeutique du principe ne pourra s'observer qu'après l'absorption des molécules

sur cette muqueuse. Et là encore, du fait de la constante agitation du milieu gastrique et intestinal et de la dilution, une fraction du principe actif sera chassée dans le milieu intestinal sans avoir pu être absorbée.

5

Enfin, en général la prise orale d'un comprimé s'accompagne d'un verre d'eau avant sa déglutition et la dissolution du principe actif. Quelques irréductibles avalent leurs comprimés à sec, mais les risques d'adhérence (ulcère) et la difficulté pour le comprimé de se déliter sont autant de points négatifs à l'encontre de cette méthode.

10

D'autre part, si les formes liquides intègrent d'origine le solvant aqueux, elles n'en ont pas pour autant quelques inconvénients : le principe actif doit supporter sa solubilisation, ou sa dispersion dans le solvant, le temps de cette déglutition. Et surtout ce mode d'administration s'accommode mal d'une vie active et trépidante. Le flacon est fragile, lourd et risque souvent de se répandre autour de la cuillère. D'ailleurs, comme dans le cas du verre d'eau, le volume d'une cuillère est peu standardisé, à tel point que certains laboratoires fournissent la cuillère-dose.

15
20
25

Une autre catégorie de forme liquide est représentée par les conditionnements sous pression ou à pulvérisation. Mais là encore, les inconvénients sont nombreux : incompatibilité avec certains transports (transport aérien), volumes de conditionnement volumineux, technologie complexe des valves, hygiène problématique des canules, forte perte à l'utilisation.

30

Un premier objet de la présente invention est de proposer une forme d'administration solide à usage oral qui pallie les inconvénients ou limites de celles rencontrées dans l'état de la technique. Plus particulièrement, la présente invention a pour but de proposer une forme d'administration solide qui, par un choix spécifique des composés la constituant, permet après son introduction dans la cavité buccale, d'obtenir rapidement une solution ou dispersion gélifiée, aqueuse, hydrophile et gazeuse et ce, sans le moindre apport d'eau extérieure.

Un autre objet de la présente invention est de proposer une forme d'administration solide permettant au principe actif d'atteindre rapidement ses sites d'absorption.

Un autre objet de la présente invention est de proposer une forme d'administration solide présentant un effet lubrifiant le long du transfert intestinal tout en tapissant de façon homogène les muqueuses, et notamment les villosités intestinales.

Un autre objet de la présente invention est de proposer une forme d'administration solide qui, dès sa déglutition, permet au principe actif d'accéder beaucoup plus rapidement dans le segment gastro-intestinal et permet aussi des contacts et donc des transferts beaucoup plus rapides avec les cellules endothéliales des villosités intestinales.

Un autre objet de la présente invention est de proposer une forme d'administration solide qui permet au principe actif d'accéder de façon plus continue sur son

site d'absorption, et d'éviter ainsi un effet saturant de ses récepteurs spécifiques.

5 Un autre objet de la présente invention est de proposer une forme d'administration orale qui, après son introduction dans la cavité buccale, présente une viscosité telle qu'elle permet d'envisager des traitements par voie perlinguale.

10 Un autre objet de la présente invention est de proposer une forme d'administration solide qui, après son introduction dans la cavité buccale, génère une surpression qui se transforme en flux gazeux envahissant par la suite la sphère O.R.L. et l'arbre bronchique permettant à des
15 substances pharmaceutiques d'atteindre les muqueuses des voies aériennes supérieures et inférieures.

Un autre objet de la présente invention est de proposer une forme d'administration solide qui permet
20 avantageusement de remplacer les formes sirop, gel et collutoire ou pulvérisateur, tout en améliorant sensiblement le contact et l'absorption des substances actives avec les muqueuses gastro-intestinales et les muqueuses de l'arbre bronchique et de la sphère O.R.L..

25 A cet effet, l'invention concerne une forme d'administration solide à usage oral comprenant, outre au moins un principe actif :

30 - un vecteur de principe actif neutre et stable dans des conditions standard de pH et de températures physiologiques ; et

- un composé ou un mélange de composés apte à former, au contact de la cavité buccale, des micr -bulles

ayant pour fonction de solubiliser ou disperser le principe actif dans ladite solution ou dispersion ;

caractérisé en ce qu'en combinaison,

- 5 - le vecteur de principe actif présente une structure colloïdale, ayant pour fonction de lubrifier les parois internes du tube digestif et de maintenir solubilisé ou dispersé le principe actif, tout en tapissant de façon homogène les muqueuses, et notamment les villosités intestinales ; et
- 10 - la forme d'administration ne comporte pas d'eau et ne nécessite pas d'adjonction d'eau extérieure, de sorte qu'elle forme rapidement, après son introduction dans la cavité buccale, une solution ou dispersion à viscosité contrôlée dont la consistance est
- 15 proche de celle d'un sirop ou d'un gel.

Cette combinaison présente comme avantages notamment l'aspect sirupeux ou gélifié de la solution, d'où l'effet lubrifiant ; et le faible dégagement gazeux, d'où

20 le maintien dans le temps de la solubilisation ou dispersion du principe actif dans la solution.

Cette combinaison présente en outre un avantage pratique : elle permet de remplacer, par une forme

25 d'administration sèche et solide, la cuillère de sirop ou toute autre forme liquide, optimisée par la recherche d'une viscosité contrôlée.

L'invention présente donc les avantages réunis d'une forme solide -absence d'eau, précision du dosage, utilisation et conditionnement aisés- et d'une forme

30 liquide à viscosité contrôlée -mise à disposition plus rapide du ou des principes actifs sur les sites d'absorption du tube digestif-.

Le vecteur de principe actif est présent dans la forme d'administration solide conforme à l'invention, dans une quantité permettant d'atteindre une viscosité de la solution dispersion gélifiée comprise entre 20 et 4 000 mPa.s ou plus.

La forme d'administration solide conforme à la présente invention comprend au minimum de l'ordre de 0,5 % et jusqu'à 50 % ou plus de vecteur de principe actif par prise, en fonction de la forme gallénique choisie.

Le vecteur de principe actif est choisi parmi les agents épaississants et/ou gélifiants et/ou liants lui permettant d'être utilisé en tant que tel pour la fabrication de la forme d'administration. De préférence, le vecteur de principe actif est choisi dans le groupe constitué par les dérivés cellulosiques et notamment la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylcellulose ou équivalent.

Le composé ou le mélange de composés apte à former des micro-bulles est présent dans une quantité déterminée de manière qu'il dégage, lorsqu'il est au contact de la cavité buccale, un volume gazeux compris entre 1 et 100 cm³. Ce composé ou mélange de composés apte à former des microbulles comprend notamment une charge inerte chimiquement par rapport au vecteur de principe actif. Cet agent de charge est choisi dans le groupe constitué par les carbonates et bicarbonates de métaux alcalins et alcalino-terreux, ou équivalents physiologiquement acceptables. Ce peut être, plus particulièrement, du carbonate de calcium, du bicarbonate de sodium, du carbonate monosodique ou du carbonate de glycine.

Le composé ou le mélange de composés apte à former des micro-bulles est choisi dans le groupe constitué par les acides, les anhydrides d'acide et les sels d'acide physiologiquement acceptables. Plus particulièrement, ledit composé ou ledit mélange de composés est choisi dans le groupe constitué par l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide ascorbique, l'acide fumarique, l'acide nicotinique, l'acide acétylsalicylique, l'acide malique, l'acide adipique, l'acide succinique, l'anhydride glutarique et l'anhydride citrique.

Le rapport en poids entre le vecteur de principe actif et le composé ou le mélange de composés apte à former les microbulles est compris entre 0,5 % et 50 % ou plus suivant la forme gallénique choisie.

Selon l'invention, la forme d'administration solide se présente sous la forme d'un comprimé, d'un granulé, d'une poudre ou de toute forme sèche à prise orale.

L'invention concerne également une forme d'administration solide comportant en combinaison tout ou partie des caractéristiques sus-mentionnées ou décrites ci-après.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description qui suit et des exemples donnés à titre non limitatif et se référant à des modes de réalisation préférentiels de l'invention.

L'invention concerne donc une forme d'administration solide qui s'accommode d'une simple prise

orale, sans apport d'eau extérieur. Son temps de délitement dans la bouche est variable, suivant qu'elle est sucée ou mastiquée. Elle aboutit à la formation d'un amas gélifié, sirupeux ou fluide suivant la viscosité recherchée. Cette
5 déglutition plus ou moins visqueuse et hydrophile tapisse tout au long de son cheminement les parois gastro-intestinales, favorisant ainsi les échanges avec les muqueuses.

10 L'invention consiste en une sélection particulière d'excipients qui permettent, après introduction de la poudre, des granulés ou du comprimé dans la cavité buccale, d'obtenir rapidement une solution ou dispersion gélifiée, aqueuse, hydrophile et gazeuse ; sans le moindre apport
15 d'eau extérieur.

Cette nouvelle formulation s'adapte aussi bien à des comprimés qu'à des poudres ou des granulés.

20 La forme d'administration de l'invention comprend un excipient responsable du caractère visqueux et un excipient responsable du dégagement gazeux.

25 La viscosité et le dégagement gazeux sont adaptables à la cinétique des principes actifs vectorisés. Ce qui procure à la forme sèche pharmaceutique ainsi obtenue un très grand champ d'application.

30 Ainsi une viscosité faible ou moyenne et un dégagement gazeux peu important permettront aux principes actifs d'atteindre rapidement leur site d'absorption. Car en effet si l'excipient, responsable du caractère visqueux de la solution ou de la dispersion, est n faible proportion. Il assure néanmoins, à toute concentration, un

effet lubrifiant le long du transfert intestinal, le maintien solubilisé ou dispersé du principe actif, l'atténuation des défauts organoleptiques des principes actifs, tout en tapissant de façon homogène les muqueuses, et notamment les villosités intestinales. Donc, dès la déglutition, le mélange obtenu accède beaucoup plus rapidement dans le segment gastro-intestinal (effet lubrifiant) et permet aussi des contacts et donc des transferts beaucoup plus rapides avec les cellules endothéliales des villosités intestinales (effet gel). Le faible dégagement gazeux permet parallèlement de distendre légèrement les parois gastriques et d'accélérer ainsi le péristaltisme de l'estomac.

Une viscosité plus importante permet au substrat colloïdal de se déplacer beaucoup plus lentement sur le segment gastro-intestinal tout en libérant, dans la lumière intestinale, et ce de façon continue, les principes actifs. Elle assure ainsi à la forme pharmaceutique, un effet dit d'entretien de l'action thérapeutique. Elle permet au principe actif d'accéder, de façon plus continue sur son site d'absorption, et d'éviter ainsi un effet saturant de ses récepteurs spécifiques. Des principes actifs enrobés de substances gastro-résistantes peuvent être utilisés conjointement.

Une forte viscosité peut aussi être utile dès la cavité buccale afin de mieux répartir et de mieux tapisser les muqueuses des voies digestives supérieures. Notamment dans le traitement des stomatites, pharyngites, angines, aphtes, lésions buccales et en général de toutes les infections locales de l'oropharynx.

Une forte viscosité permet aussi d'envisager des traitements par voie perlinguale (trinitrine par exemple). Le gel ainsi obtenu adhère à la muqueuse permettant au principe actif de mieux diffuser et d'accéder dans la circulation générale.

La forme d'administration solide conforme à l'invention permet également un dégagement gazeux non toxique (gaz carbonique) dont le volume varie entre 1 et 100 cm³ suivant les proportions d'excipients. On obtient ainsi une surpression buccale qui se transforme en flux gazeux. Ce dernier envahit ensuite la sphère O.R.L. et l'arbre bronchique permettant à des substances pharmaceutiques d'atteindre les muqueuses des voies aériennes supérieures et inférieures. La forme d'administration de l'invention pourrait donc intégrer les mêmes substances actives que l'on retrouve en collutoire, pulvérisation ou inhalation.

La forme d'administration selon l'invention comprend, outre au moins un principe actif, un vecteur de principe actif et un composé ou un mélange de composés apte à former, au contact de la cavité buccale, des microbulles. Elle ne comporte pas d'eau et ne nécessite aucune adjonction d'eau ou d'autre liquide extérieur.

Dans un mode de réalisation préférée, le vecteur de principe actif est constitué par un dérivé de la cellulose -utilisé généralement pour épaissir, mettre en suspension, stabiliser, gélifier ou modifier les caractéristiques d'écoulement ou d'adhérence- et le composé ou le mélange de composés apte à former des microbulles est constitué par un couple effervescent -utilisé en tant que mélangeur homogénéisateur-.

Bien que la description qui suit sera essentiellement faite en référence à ces composés, il doit être compris que l'invention ne doit pas être limitée à ces composés. Tout composé ayant la même fonction et le même résultat entre dans le cadre de l'invention.

L'invention consiste en un mélange judicieusement calculé d'un dérivé de la cellulose, et d'un couple effervescent. Suivant la forme recherchée, comprimé ou poudre, les autres excipients tels que liants, lubrifiants, arômes, seront choisis en fonction du résultat attendu.

Le dérivé de la cellulose qui a été utilisé au cours des différents essais, et qui a donné les meilleurs résultats, est la carboxyméthylcellulose (appelée communément CMC).

Cette dernière présente les avantages suivants :

Elle se dissout rapidement dans l'eau froide ou chaude.

Elle forme des solutions de pH neutre.

La stabilité de ses solutions est très bonne dans des zones de pH comprises entre 1 et 12.

Les expérimentations chimiques ont montré que son administration par voie orale est dépourvue de tout risque physiologique.

S'agissant d'un colloïde neutre, ce composé n'exerce aucun effet défavorable sur les muqueuses saines ou malades.

5 Ce produit, de par sa structure colloïdale, est un excellent agent épaississant, un bon régulateur rhéologique, un bon stabilisant et un bon agent de suspension.

10 D'ailleurs suivant le type de CMC utilisé et sa concentration dans la forme pharmaceutique, on obtient des solutions de viscosité très faible (proche de l'eau) ou très élevée (gel).

15 Contrairement à d'autres polymères solubles la CMC ne mousse pas.

20 La CMC, en solution dans l'eau ou sous forme sèche, possède un pouvoir liant reconnu qui permet de l'utiliser pour la fabrication de poudres, de granulés ou de comprimés.

25 La CMC peut être aussi considérée comme une fibre alimentaire. D'ailleurs, l'organisme humain ne possède aucune réaction enzymatique permettant l'hydrolyse de cette fibre et donc son absorption.

30 Finalement, la CMC est un composé qui est utilisé dans le cadre de l'invention, comme un agent gélifiant de viscosité ajustable dans une large fourchette, un lubrifiant à toute concentration, un vecteur de principe actif neutre et stable dans toutes les conditions de pH et de température physiologiques. Ce produit convient donc parfaitement à une vectorisation optimale, et ce dans

toutes les conditions physiologiques de l'individu, des principes actifs et à leur protection sur le trajet gastro-intestinal.

5 Il permet aussi de maintenir les substances solubles et dispersées au contact de la muqueuse gastro-intestinale et donc d'en favoriser l'absorption.

10 Enfin ses propriétés mécaniques lui permettent d'être utilisé comme seul et unique liant pour la fabrication des comprimés et des poudres.

15 Le couple effervescent qui lui est adjoint permet d'atténuer les sensations pâteuses du gel se formant dans la bouche par la formation de molécules d'eau intrinsèques à la réaction de l'effervescence. En effet la réaction d'effervescence connue depuis déjà bien longtemps, a la particularité de produire des molécules d'eau qui pallient ainsi le fort pouvoir de rétention aqueux de la CMC.

20 D'autre part le ou les carbonate(s) utilisé(s) permettent, par la charge qu'il(s) représente(nt), d'augmenter la viscosité sans pour autant augmenter les proportions de CMC.

25 Enfin, cette réaction d'effervescence permet de maintenir solubilisées ou dispersées les substances actives au sein du gel, grâce à la formation de microbulles. Ces dernières permettent aussi d'augmenter la surface d'échange
30 avec les muqueuses gastro-intestinales.

Un autre effet non encore utilisé de cette formulation est le dégagement gazeux qui produit dans la bouche une surpression, qui sera d'autant plus importante

que la concentration des agents effervescents sera élevée.
Ce dégagement gazeux n'est par contre absolument pas lié à
la présence du dérivé cellulosique, qui peut le cas échéant
être absent, si l'on recherche uniquement un effet du
5 principe actif sur les muqueuses des voies aériennes.

Certains essais décrits ci-après ont été réalisés
d'après les formules de comprimés jointes décrites ci-
après.

10

Le matériel de démonstration, très simple, est
constitué d'une ampoule de décantation en verre et dans sa
partie inférieure d'un robinet du même matériau.

15

Les différentes expériences ont consisté à remplir,
par la partie supérieure de l'ampoule, les mélanges
poudreux hydratés et d'en observer le comportement sur la
paroi avec ou sans immersion aqueuse.

20

L'extrémité inférieure a permis d'observer les
résidus qui s'y déposaient.

Dans un premier temps a été préparé un mélange
poudreux constitué par :

25

Acide citrique	400 mg
Carbonate de calcium	350 mg
Carboxyméthylcellulose	200 mg
Eau potable	1 mg

30

L'ensemble a été mélangé dans un petit bêcher en
verre à l'aide d'un agitateur manuel en verre, et
immédiatement déposé sur les parois humides de l'ampoule
avec ce même agitateur. L'ampoule est ensuite fermée avec

son bouchon en verre rodé. La totalité de cette opération a duré environ 20 secondes.

5 La viscosité de la solution ainsi obtenue semble très élevée. Une agitation énergique ne suffit pas à accélérer la descente du gel dans la partie inférieure de l'ampoule. Par transparence ce gel apparaît translucide, laiteux et constitué de petites bulles d'air. Au bout de 30 minutes une partie du gel semble s'être accumulée dans la
10 partie inférieure de l'ampoule à proximité du robinet de vidange. Néanmoins une partie, 20 à 30 % du gel recouvre encore la paroi de l'ampoule.

15 Après l'ouverture du robinet de vidange une légère surpression gazeuse s'échappe.

La même expérience est renouvelée avec 1 mg de bleu de méthylène ajouté dans le mélange poudreux, et le remplissage de l'ampoule au 3/4 d'eau potable (après le
20 dépôt de gel sur la paroi de l'ampoule).

Immédiatement après le remplissage de l'ampoule des filets bleutés s'échappent des amas gélifiés.

25 Après 1/4 d'heure l'eau de l'ampoule est uniformément bleue.

Après 1/2 heure l'ampoule est vidangée de la totalité de l'eau qu'elle contient et remplie à nouveau du
30 même volume d'eau. Un léger dégagement gazeux accompagne la vidange.

Des amas gélifiés bleutés recouvrent encore la paroi, alors que d'autres ont commencé à se détacher, à s'accumuler et se dissoudre dans le fond de l'ampoule.

5 De nouveau l'eau se colore en bleu, mais avec une plus faible intensité. La seconde vidange est effectuée 1/2 heure après la première. La solution qui s'en échappe est bleu très pâle, sans dégagement gazeux.

10 Aucune trace de gel ne subsiste sur la paroi de l'ampoule.

15 Cette petite expérience permet de confirmer que la CMC en forte proportion (100, 200 mg ou plus par prise) dans le mélange poudreux permet d'obtenir un gel fortement visqueux, mais qui libère progressivement, par sa solubilisation, les substances qu'il renferme.

20 Si l'on renouvelle l'expérience, dans les mêmes conditions que précédemment, mais avec seulement 50 mg de carboxyméthylcellulose et sans remplir l'ampoule d'eau, on remarque que l'amas gélifié descend très vite (2 à 5 secondes) le long de la paroi en laissant sur son passage des traces bleutées qui disparaissent rapidement.

25 L'inondation de l'ampoule avec de l'eau potable permet d'obtenir une solution bleue et homogène immédiate. Sa vidange, après 1/2 heure, ne laisse apparaître aucune trace ni dépôts gélifiés sur la paroi, mais laisse toujours
30 échapper une légère fuite gazeuse.

Cette seconde série d'expérimentations permet de confirmer que la CMC, à faible concentration dans la forme pharmaceutique, ne possède pas d'effet retard sur la

libération des substances qu'elle contient. Elle permet par contre, grâce à sa structure, un contact plus intime avec son support. On peut alors imaginer qu'elle améliore sensiblement l'absorption des substances qu'elle transporte, en tapissant plus amplement que l'eau les muqueuses qu'elle recouvre sur son passage.

La dernière série d'expérimentations a été effectuée en vue d'évaluer le volume gazeux (en l'occurrence de CO₂) dégagé par la réaction d'effervescence.

Des comprimés ont été fabriqués avec les mêmes quantités d'agents effervescents que dans les expériences précédentes. Ils ont été ensuite broyés grossièrement dans un mortier en 4 et 5 agrégats et placés rapidement sous une éprouvette graduée à 100 cm³, remplie d'eau et renversée.

Au bout de 10 minutes les morceaux de comprimés ont été totalement dissous et le volume de CO₂ résultant de l'effervescence pouvait être lu.

Ce volume sur une dizaine de comprimés se situait entre 35 et 42 cm³ par comprimé.

On peut donc aisément en déduire que seules les proportions et les quantités d'excipients d'effervescence sont liées au volume de CO₂ dégagé, avec ou sans carboxyméthylcellulose.

Donc l'effet retardant des CMC est proportionnel à leur concentration dans le forme pharmaceutique et donc à la viscosité qu'elles engendrent.

Leur tendance à tapisser la muqueuse semble se révéler pour des quantités approchant les 50 mg par prise.

5 Le volume de gaz carbonique dégagé est proportionnel aux quantités d'agents effervescents utilisées et indépendant de la présence de CMC.

L'invention sera maintenant illustrée, à titre non limitatif, par les exemples suivants :

10

Exemple 1 : pour comprimé placebo à effet pseudo-sirop

Composition :

	Carboxyméthylcellulose	200 mg
15	Carbonate de calcium	500 mg
	Acide citrique	600 mg
	Polyvinylpyrrolidone	100 mg
	Aspartam	20 mg
	Stéarate de magnésium	50 mg
20	Lactose	490 mg
	Arôme orange	40 mg
	TOTAL	2 000 mg

Exemple 2 : composition

25

	Carbonate de calcium	1 250 mg
	Acide citrique	660 mg
	Poly vinylpyrrolidone	60 mg
	Aspartam	20 mg
30	Stéarate de magnésium	50 mg
	Sorbitol	40 mg
	Carboxyméthylcellulose	80 mg
	Arôme orange	40 mg
	TOTAL	2 000 mg

Exemple 3 : composition

	Aspirine enrobée (RP)	516 mg
5	Carbonate de calcium	500 mg
	Acide citrique poudre	500 mg
	Polyvinylpyrrolidone	100 mg
	Aspartam	10 mg
	Stéatate de magnésium	50 mg
10	Lactose	144 mg
	Carboxyméthylcellulose	40 mg
	Arôme citron-vanille	40 mg
	TOTAL	2 000 mg

15 Exemple 4 : composition

	Acide ascorbique	500 mg
	Carbonate de calcium	500 mg
	Acide citrique	100 mg
20	Polyvinylpyrrolidone	50 mg
	Aspartam	20 mg
	Stéarate de magnésium	50 mg
	Sorbitol	620 mg
	Carboxyméthylcellulose	120 mg
25	Arôme orange	40 mg
	TOTAL	2 000 mg

Exemple 5 : composition

30	Hydrate de terpène	50 mg
	Codéine base	1 mg
	Acide benzoïque	80 mg
	Carbonate de calcium	500 mg
	Acide citrique	600 mg

	Polyvinylpyrrolidone	100 mg
	Aspartam	10 mg
	Stéarate de magnésium	50 mg
	Lactose	184 mg
5	Carboxyméthylcellulose	150 mg
	Arôme citron-vanille	40 mg
	TOTAL	1 765 mg

Exemple 6 : composition

10	Paracétamol enrobé (RP)	529 mg
	Carbonate de calcium	500 mg
	Acide citrique de poudre	587 mg
	Polyvinylpyrrolidone	100 mg
15	Aspartam	20 mg
	Stéarate de magnésium	50 mg
	Lactose	134 mg
	Carboxyméthylcellulose	40 mg
	Arôme fruits exotiques	40 mg
20	TOTAL	2 000 mg

Exemple 7 : composition

	Ibuprofène	0,1425 g
25	Carbonate de calcium	0,1425 g
	Acide citrique poudre	0,1710 g
	PEG 6000	0,0171 g
	Aspartam	0,0114 g
	Stéarate de magnésium	0,0143 g
30	Lactose	0,0263 g
	Carboxyméthylcellulose	0,0260 g
	Gomme	0,0085 g
	Arôme citron	0,0114 g
	TOTAL	0,5700 g

REVENDICATIONS

1. Forme d'administration solide à usage oral comprenant, outre au moins un principe actif :

5 - un vecteur de principe actif neutre et stable dans des conditions standard de pH et de températures physiologiques ; et

 - un composé ou un mélange de composés apte à former, au contact de la cavité buccale, des micro-bulles ayant pour fonction de solubiliser ou disperser le principe actif dans ladite solution ou dispersion ;

 caractérisé en ce qu'en combinaison,

15 - le vecteur de principe actif présente une structure colloïdale, ayant pour fonction de lubrifier les parois internes du tube digestif et de maintenir solubilisé ou dispersé le principe actif, tout en tapissant de façon homogène les muqueuses, et notamment les villosités intestinales ; et

20 - la forme d'administration ne comporte pas d'eau et ne nécessite pas d'adjonction d'eau extérieure,

 de sorte qu'elle forme rapidement, après son introduction dans la cavité buccale, une solution ou dispersion à viscosité contrôlée dont la consistance est proche de celle d'un sirop ou d'un gel.

25

2. Forme d'administration solide selon la revendication 1, caractérisée en ce que le vecteur de principe actif y est présent dans une quantité permettant d'atteindre une viscosité de la solution ou dispersion gélifiée comprise entre 20 et 4 000 mPa.s ou plus.

30

3. Forme d'administration solide selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend

au minimum de l'ordre de 0,50 % de vecteur de principe actif par prise.

4. Forme d'administration solide selon l'une
5 quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend jusqu'à 50 % ou plus de vecteur de principe actif par prise.

5. Forme d'administration solide selon l'une
10 quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le vecteur de principe actif est choisi parmi les agents épaississants et/ou gélifiants et/ou liants lui permettant d'être utilisé en tant que tel pour la fabrication de la forme d'administration.

15 6. Forme d'administration solide selon la revendication 5, caractérisée en ce que le vecteur de principe actif est choisi dans le groupe constitué par les dérivés cellulosiques et notamment le carboxyméthyl-
20 cellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylcellulose ou équivalents.

7. Forme d'administration solide selon l'une
25 quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le composé ou le mélange de composés apte à former des microbulles est présent dans une quantité déterminée de manière qu'il dégage, lorsqu'il est au contact de la cavité buccale, un volume gazeux compris entre 1 et 100 cm³.

30 8. Forme d'administration solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le composé ou le mélange de composés apte à former des microbulles comprend notamment une charge inerte chimiquement par rapport au vecteur de principe actif.

9. Forme d'administration solide selon la revendication 8, caractérisée en ce que l'agent de charge est choisi dans le groupe constitué par le carbonate et bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou bivalents, ou équivalents physiologiquement acceptables.

10. Forme d'administration solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le composé ou le mélange de composés apte à former des microbulles est choisi dans le groupe constitué par les acides, les anhydrides d'acides et les sels d'acides physiologiquement acceptables.

11. Forme d'administration solide selon la revendication 10, caractérisée en ce que le composé ou le mélange de composés est choisi dans le groupe constitué par l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide ascorbique, l'acide fumarique, l'acide nicotinique, l'acide acétylsalicylique, l'acide malique, l'acide adipique, l'acide succinique, l'anhydride glutarique et l'anhydride citrique.

12. Forme d'administration solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que le rapport en poids entre le vecteur de principe actif et le composé ou le mélange de composés apte à former des microbulles est compris entre 0,5 et 50 % ou plus.

13. Forme d'administration solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un comprimé, d'un granulé, d'une poudre ou de toute forme sèche à prise orale.

14. Utilisation d'une forme d'administration solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 en remplacement d'un sirop ou d'un gel.

5

15. Utilisation d'une forme d'administration solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 en remplacement d'un collutoire, d'un pulvérisateur ou d'un inhalateur.

10

16. Utilisation selon la revendication 15, pour laquelle la forme d'administration solide comprend, outre un principe actif, un composé ou un mélange de composés apte à former, au contact de la cavité buccale, des microbulles.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/00470

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO,A,95 23591 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 8 September 1995 see page 17 - page 18; example 8 ---	1,3-5, 7-14,16
P,X	FR,A,2 715 849 (HESNARD X.) 11 August 1995 see page 10 - page 12; examples 1,3 ---	1-13,15
X	EP,A,0 415 326 (SS PHARMACEUTICAL CO LTD) 6 March 1991 see page 5; example 4 ---	1-13
X	EP,A,0 525 388 (GERGERLY G. ET AL) 3 February 1993 see page 4; example 5 ---	1,3-5, 7-13
X	EP,A,0 396 335 (BEECHAM GROUP PLC) 7 November 1990 see page 6 - page 7; example 4C 4D ---	1,3-14, 16
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 1996

Date of mailing of the international search report

09.08.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00470

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BE,A,676 458 (BIOREX LABORATORIES LTD) 16 June 1966 see page 4, line 23 - line 30 see page 7, line 15 - line 32 see page 10; example 2 ---	1-5, 7-14,16
X	EP,A,0 153 836 (HEALTH PRODUCTS DEVELOPMENTS INC) 4 September 1985 see page 8; example 5 ---	1,3-5, 8-13
X	DE,A,41 39 883 (DITTGEN M.) 3 June 1993 see column 3, line 33 - line 44 see page 4; example 1 ---	1
A	EP,A,0 467 776 (DUBOIS J.) 22 January 1992 see page 4; example 1 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00470

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9523591	08-09-95	US-A- 5458879 AU-B- 1968395	17-10-95 18-09-95
FR-A-2715849	11-08-95	NONE	
EP-A-415326	06-03-91	JP-A- 3227916 JP-A- 3090030 DE-D- 69012932 DE-T- 69012932 US-A- 5204087	08-10-91 16-04-91 03-11-94 04-05-95 20-04-93
EP-A-525388	03-02-93	AT-T- 128027 CA-A- 2072513 DE-D- 59203732 ES-T- 2079743 JP-A- 5186334 US-A- 5312626	15-10-95 02-01-93 26-10-95 16-01-96 27-07-93 17-05-94
EP-A-396335	07-11-90	AU-B- 627298 AU-B- 5391490 CA-A- 2015536 DE-D- 69006385 DE-T- 69006385 ES-T- 2062353 IE-B- 63806 JP-A- 2295919 US-A- 5225197	20-08-92 01-11-90 28-10-90 17-03-94 19-05-94 16-12-94 14-06-95 06-12-90 06-07-93
BE-A-676458	16-06-66	CH-A- 499325 DE-A- 1617315 FR-A- 1469342 GB-A- 1093286 NL-A- 6601902 SE-B- 348105 US-A- 3444290	30-11-70 02-01-70 03-05-67 16-08-66 28-08-72 13-05-69
EP-A-153836	04-09-85	US-A- 4613497 CA-A- 1238274 JP-A- 60222427	23-09-86 21-06-88 07-11-85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00470

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-4139883	03-06-93	NONE	
EP-A-467776	22-01-92	FR-A- 2664499	17-01-92
		AT-T- 112160	15-10-94
		DE-D- 69104294	03-11-94
		DE-T- 69104294	09-03-95
		ES-T- 2060328	16-11-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 96/00470

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	WO,A,95 23591 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 8 Septembre 1995 voir page 17 - page 18; exemple 8 ---	1,3-5, 7-14,16
P,X	FR,A,2 715 849 (HESNARD X.) 11 Août 1995 voir page 10 - page 12; exemples 1,3 ---	1-13,15
X	EP,A,0 415 326 (SS PHARMACEUTICAL CO LTD) 6 Mars 1991 voir page 5; exemple 4 ---	1-13
X	EP,A,0 525 388 (GERGERLY G. ET AL) 3 Février 1993 voir page 4; exemple 5 ---	1,3-5, 7-13
X	EP,A,0 396 335 (BEECHAM GROUP PLC) 7 Novembre 1990 voir page 6 - page 7; exemple 4C 4D ---	1,3-14, 16
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 Juillet 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09.08.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No

PCT/FR 96/00470

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BE,A,676 458 (BIOREX LABORATORIES LTD) 16 Juin 1966 voir page 4, ligne 23 - ligne 30 voir page 7, ligne 15 - ligne 32 voir page 10; exemple 2 ---	1-5, 7-14,16
X	EP,A,0 153 836 (HEALTH PRODUCTS DEVELOPMENTS INC) 4 Septembre 1985 voir page 8; exemple 5 ---	1,3-5, 8-13
X	DE,A,41 39 883 (DITTGEN M.) 3 Juin 1993 voir colonne 3, ligne 33 - ligne 44 voir page 4; exemple 1 ---	1
A	EP,A,0 467 776 (DUBOIS J.) 22 Janvier 1992 voir page 4; exemple 1 -----	1-16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Requête Internationale No
PCT/FR 96/00470

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9523591	08-09-95	US-A- 5458879 AU-B- 1968395	17-10-95 18-09-95
FR-A-2715849	11-08-95	AUCUN	
EP-A-415326	06-03-91	JP-A- 3227916 JP-A- 3090030 DE-D- 69012932 DE-T- 69012932 US-A- 5204087	08-10-91 16-04-91 03-11-94 04-05-95 20-04-93
EP-A-525388	03-02-93	AT-T- 128027 CA-A- 2072513 DE-D- 59203732 ES-T- 2079743 JP-A- 5186334 US-A- 5312626	15-10-95 02-01-93 26-10-95 16-01-96 27-07-93 17-05-94
EP-A-396335	07-11-90	AU-B- 627298 AU-B- 5391490 CA-A- 2015536 DE-D- 69006385 DE-T- 69006385 ES-T- 2062353 IE-B- 63806 JP-A- 2295919 US-A- 5225197	20-08-92 01-11-90 28-10-90 17-03-94 19-05-94 16-12-94 14-06-95 06-12-90 06-07-93
BE-A-676458	16-06-66	CH-A- 499325 DE-A- 1617315 FR-A- 1469342 GB-A- 1093286 NL-A- 6601902 SE-B- 348105 US-A- 3444290	30-11-70 02-01-70 03-05-67 16-08-66 28-08-72 13-05-69
EP-A-153836	04-09-85	US-A- 4613497 CA-A- 1238274 JP-A- 60222427	23-09-86 21-06-88 07-11-85

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs . membres de familles de brevets

D' . nde Internationale No

PCT/FR 96/00470

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE-A-4139883	03-06-93	AUCUN	
EP-A-467776	22-01-92	FR-A- 2664499	17-01-92
		AT-T- 112160	15-10-94
		DE-D- 69104294	03-11-94
		DE-T- 69104294	09-03-95
		ES-T- 2060328	16-11-94